

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 85102693.0

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 277/68**, C 07 D 263/58,
C 07 D 235/26
// A01N43/78, A01N43/76,
A01N43/52

⑱ Anmeldetag: 09.03.85

③① Priorität: 14.03.84 DE 3409201
28.07.84 DE 3427953

⑦① Anmelder: **CASELLA** Aktiengesellschaft, Hanauer
Landstrasse 526, D-6000 Frankfurt am Main 61 (DE)

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 09.10.85
Patentblatt 85/41

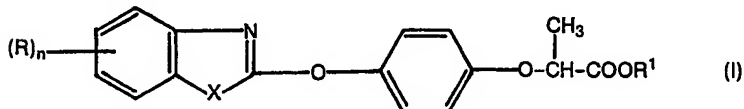
⑦② Erfinder: Kühlein, Klaus, Dr., Fasanenstrasse 41,
D-6233 Kelkheim/Taunus (DE)
Erfinder: Becherer, Johannes, Dr., Weldenseestrasse 8,
D-6457 Maintal-2 (DE)
Erfinder: Kussmaul, Ulrich, Dr., Tannenweg 39a,
D-6367 Karben 1 (DE)

⑧④ Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR GB IT LI NL

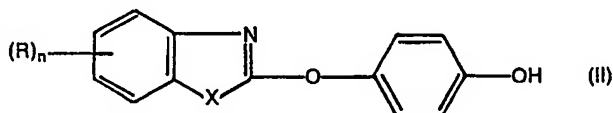
⑦④ Vertreter: Urbach, Hans-Georg, Dr. et al, Hanauer
Landstrasse 526, D-6000 Frankfurt am Main 61 (DE)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Benzoxazolyl- und Benzthiazolylphenoxypropionsäurederivaten.

⑤⑦ Verfahren zur Herstellung von Benzoxazolyl- und Benzthiazolylphenoxypropionsäurederivaten der Formel I



X Sauerstoff oder Schwefel oder eine Gruppe der Formel
-N-Alkyl,
R Halogen oder CF₃,
n die Ziffern 0 bis 3 und
R¹ gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl bedeuten, durch Reaktion von Verbindungen der Formel II



in der X, R, n und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

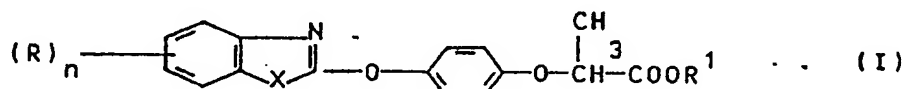
mit Verbindungen der Formel III



in der Y Chlor ist und R¹ die oben angeführte Bedeutung hat, in Gegenwart von katalytischen Mengen Metalliodide und/oder 2-Jodpropionsäureester der Formel III mit Y = J.

Verfahren zur Herstellung von Benzoxazolyl- und
Benzthiazolylloxyphenoxypropionsäurederivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur
 Herstellung von Benzoxazolyl- und Benzthiazolylloxyphen-
 oxypropionsäurederivaten der Formel I



worin

X Sauerstoff oder Schwefel oder eine Gruppe der Formel
 $=\text{N-Alkyl}(\text{C}_1-\text{C}_4)$,

R Halogen oder CF_3 ,

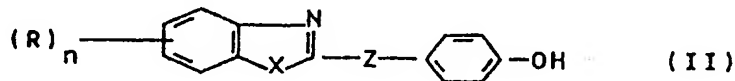
n die Ziffern 0 bis 3 und

R^1 (C_1-C_{12}) Alkyl, das durch (C_1-C_6) Alkoxy; (C_1-C_6)
 Alkylthio; (C_1-C_6) Alkoxy- (C_2-C_4)-alkoxy oder Methoxy-
 ethoxyethoxy substituiert sein kann; C_5 - oder C_6 Cyclo-
 alkyl; oder (C_1-C_4) Alkoxy-carbonyl- (C_1 oder C_2)-alkyl

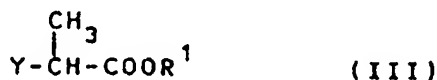
bedeuten.

Verbindungen der Formel I sind z.B. aus der DE-OS
 26 40 730 und der US-Patentschrift 4,130,413 bekannt und
 stellen wertvolle Herbizide dar.

Gemäß der U.S.-Patentschrift 4,130,413 erhält man die
 Verbindungen der Formel I beispielsweise dadurch, daß man
 Verbindungen der Formel II



in der X, R, n und R^1 die oben angegebene Bedeutung
 haben, mit Verbindungen der Formel III



1 in der Y Halogen oder eine Sulfonsäureester-Gruppe ist
und R¹ die oben angeführte Bedeutung hat, in einem
inerten aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur
5 in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base
umsetzt.

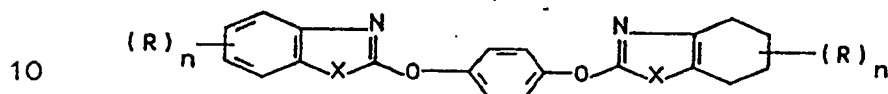
Dieses Verfahren gemäß dem Stand der Technik hat den
gravierenden Nachteil, daß es nur bei Einsatz der
10 2-Brompropionsäureester der Formel III, worin Y = Br ist,
der 2-Jodpropionsäureester der Formel III (Y = J) oder
der 2-Tosylpropionsäureester der Formel III (Y = Tosyl-
O-) zum Endprodukt der Formel I in hoher Ausbeute und in
der bei Herbiziden geforderten hohen Reinheit führt. Das
15 Erfordernis, die genannten, in technischem Ausmaß nicht
verfügbaren Ausgangsmaterialien der Formel III einsetzen
zu müssen, verteuert das Verfahren derartig, daß es bei
Einsatz der Endprodukte als Herbizide nicht mehr tragbar
ist. Der Einsatz der technisch verfügbaren und billigen
20 Chlorpropionsäureester führt jedoch zu Produkten ungenü-
gender Reinheit in schlechten Ausbeuten, wobei als zu-
sätzlicher Nachteil lange Reaktionszeiten erforderlich
sind.

25 Ein eingehendere Untersuchung der diesem Verfahren
zugrunde liegenden Reaktion hat ergeben, daß bei Einsatz
der Chlorpropionsäureester als Reaktionskomponente III
neben der gewünschten Umsetzung gemäß dem oben
angegebenen Schema noch mehrere Nebenreaktionen ablaufen,
30 die zu unerwünschten Nebenprodukten führen und die Aus-
beute an Zielprodukt drastisch herabsetzen.

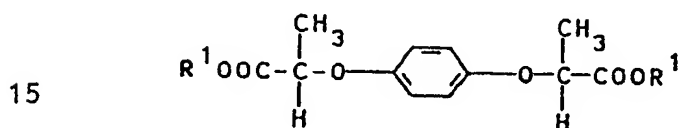
Folgende Nebenreaktionen wurden beobachtet:

- a) konkurrierende C-Alkylierung;
- 35 b) Hydrolyse vorhandener Esterfunktionen durch Folgepro-
dukte der eingesetzten Basen (z.B. H₂O aus KHCO₃);

- 1 c) Umesterungsreaktionen: aus aliphatischen Estern
werden Phenol- bzw. Hydrochinonester;
d) Spaltung der Heteroaryletherbindung in den Ausgangs-
5 e) Spaltung der Heteroaryletherbindung in den
Endprodukten der Formel I,
f) Bildung von symmetrischen Ethern der Formel



- g) Bildung von symmetrischen Ethern der Formel



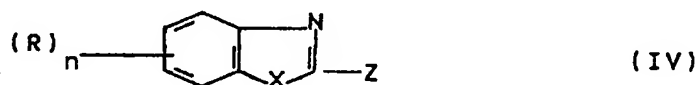
- h) Hydrolyse der Ausgangsverbindungen der Formel III
zu Milchsäurederivaten;
i) Spaltung der Heterocyclen in den Ausgangsprodukten
20 der Formel II zu ringoffenen Folgeprodukten;
k) Spaltung der Heterocyclen in den Endprodukten der
Formel I zu ringoffenen Folgeprodukten.

Bei dieser großen Anzahl von nachgewiesenen Nebenreak-
25 tionen wird es verständlich, daß die Umsetzungsprodukte
nicht mehr einheitlich sein können. Demzufolge ist das
Zielprodukt aus dem Reaktionsgemisch nur durch umständli-
che und in technischem Ausmaß kaum durchführbare Reini-
gungsoperationen zu erhalten. Zu dem wegen der Nebenreak-
30 tion an sich schon geringen Umsetzungsanteil der Aus-
gangsprodukte zum Zielprodukt kommen noch die unvermeid-
lichen Reinigungsverluste, so daß im Endeffekt nur Aus-
beuten zwischen 40 und 50 % der Theorie an reinem Ziel-
produkt erhalten werden.

1

Es wurde nun gefunden, daß sich überraschenderweise alle oben genannten Nebenreaktionen weitestgehend zurückdrängen und damit die Nachteile des Standes der Technik vermeiden lassen, wenn man den Reaktionsgemischen, bestehend aus Hydrochinonmonoethern der Formel II und 2-Chlorpropionsäureestern der Formel III ($Y=Cl$) katalytische Mengen Metalljodide oder der entsprechenden 2-Jodpropionsäureester zusetzt. Dabei können prinzipiell alle möglichen Jodide eingesetzt werden, zweckmäßigerweise wird man jedoch die Jodide der Alkalimetalle und Erdalkalimetalle, wie z.B. Natriumjodid oder Kaliumjodid, aufgrund ihrer leichten Verfügbarkeit bevorzugen.

Es wurde ferner gefunden, daß man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Ausgangsverbindungen der Formel II nicht in isolierter Form einzusetzen braucht, sondern daß man das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I vorteilhafterweise auch so durchführen kann, daß zunächst eine Verbindung der Formel IV



in der R und n die bereits vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und Z Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine andere Austrittsgruppe bedeutet, mit Hydrochinon in Gegenwart einer Base und dann ohne Isolierung mit einem 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit $Y = \text{Chlor}$ in Gegenwart katalytischer Mengen Metalliodid und/oder 2-Iodpropionsäureester der Formel III mit $Y = \text{Iod}$ umgesetzt wird oder daß besonders vorteilhafterweise eine Verbindung der Formel IV mit Hydrochinon und mit einem 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit $Y = \text{Chlor}$ in Gegenwart einer Base und in Gegenwart katalytischer Mengen Metalliodid und/oder 2-Iodpropionsäureester der Formel III mit $Y = \text{Iod}$ umgesetzt wird.

1 X bedeutet vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder die
Gruppe $=N-CH_3$. R bedeutet vorzugsweise Chlor, Brom oder
CF₃. n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1 und R¹ bedeutet
5 vorzugsweise (C₁-C₄)Alkyl, Cyclohexyl und durch Methoxy-
substituiertes (C₁-C₄)Alkyl.

Diese besonders vorteilhafte Variante des erfindungsge-
mäßigen Verfahrens wird in einem Reaktionsgefäß ohne Iso-
lierung oder Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt.
10 Die Molverhältnisse zwischen den Ausgangsverbindungen der
Formel IV, Hydrochinon und dem 2-Chlorpropionsäureester
der Formel III mit Y = Chlor können in weiten Grenzen
variiert werden. Günstige Molverhältnisse zwischen den
Verbindungen der Formel IV : Hydrochinon : 2-Chlor-
15 propionsäureester der Formel III mit Y = Chlor sind = 1 :
(1 bis 1,5) : 1,3 bis 5), vorzugsweise = 1 : (1 bis 1,1)
: (1,3 bis 2,5). Aus den angegebenen Molverhältnissen
geht hervor, daß Hydrochinon und der 2-Chlorpropionsäure-
ester der Formel III mit Y = Chlor im Überschuß einge-
20 setzt werden. Noch größere Überschüsse an der Verbindung
der Formel III und/oder an Hydrochinon einzusetzen, ist
zwar möglich, aber nicht mehr zweckmäßig. Ein Überschuß
an 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit Y = Chlor
kann leicht, z.B. durch Destillation, zurückgewonnen
25 werden.

Der Einsatz der Ausgangsverbindungen der Formel IV im
Überschuß ist zwar prinzipiell auch möglich, die Regene-
rierung der Verbindungen IV oder deren Abtrennung von den
30 Produkten I ist jedoch in der Regel technisch aufwendig-
ger. Außerdem werden schlechtere Ausbeuten und Reinheiten
der Endprodukte der Formel I erzielt.

35 Die Menge der eingesetzten Jodide bzw. des 2-Jodpropion-
säureesters kann in weiten Grenzen variiert werden. In

Dr.Va/Jt

1 der Regel erfolgt ein Zusatz von 0,1 bis 25 Mol-%, vor-
zugsweise von 1 bis 20 Mol-%, bezogen auf den Einsatz der
Verbindungen der Formel II. Naturgemäß kann auch noch
mehr Jodid bzw. Jodpropionsäureester eingesetzt werden,
5 was jedoch in der Regel nicht erforderlich ist.

Selbstverständlich können auch Mischungen der angegebe-
nen, als Katalysator wirkenden Jodverbindungen eingesetzt
werden.

10

Es wird bevorzugt, als Katalysator direkt Metalljodide
einzusetzen, weil 2-Jodpropionsäureester zunächst
hergestellt werden müssen, was naturgemäß einen erhöhten
technischen Aufwand bedeutet, der in der Regel gegenüber
15 dem Jodid-Zusatz keine zusätzlichen Vorteile bringt.

Das Molverhältnis der Ausgangsverbindungen der Formeln II
und III kann in weiten Grenzen variiert werden. Günstig
ist ein Molverhältnis der Verbindungen II:III von 1:1 bis
20 1:5, vorzugsweise 1: 1,3 bis 1: 2,5. Noch größere Über-
schüsse an III sind zwar möglich aber nicht mehr zweck-
mäßig. Überschüssige Verbindung III kann leicht z.B.
durch Destillation regeneriert werden. Der Einsatz der
Ausgangsverbindungen der Formel II im Überschuß ist zwar
25 prinzipiell auch möglich, die Regenerierung der Verbin-
dungen II oder deren Abtrennung von den Produkten I ist
jedoch in der Regel technisch aufwendiger. Außerdem
werden schlechtere Ausbeuten und Reinheiten der Endpro-
dukte der Formel I erzielt.

30

Wird das erfindungsgemäße Verfahren mit überschüssigem
Chlorpropionsäureester der Formel III ($Y=Cl$) durchgeführt
und wird nach erfolgter Reaktion der überschüssige Chlor-
propionsäureester abdestilliert und in den Folgeansätzen
35 wieder eingesetzt, so läßt sich die erforderliche Menge
an Jodidsalzen in den Folgeansätzen drastisch senken. In
manchen Fällen kann sogar ganz darauf verzichtet werden,

Dr.Va/Jt

1 da dann die Katalyse durch 2-Jodpropionsäureester der
Formel III ($Y=J$) erfolgt, der in dem aus dem vorherge-
henden Ansatz regenerierten überschüssigen Chlorpropion-
säureester enthalten ist.

5 Wie üblich ist es zweckmäßig, die Umsetzung der Ausgangs-
stoffe in einem inerten organischen Lösungsmittel durch-
zuführen. Vorzugsweise werden aprotisch polare Lösungs-
mittel eingesetzt. So kommen z.B. Ketone wie Aceton,
10 Methylethylketon oder Methylisobutylketon; Säureamide wie
Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid,
N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretrisamid,
ferner Dimethylsulfoxid zum Einsatz. Außerdem können auch
Nitrile wie Acetonitril oder Propionitril eingesetzt wer-
15 den. Selbstverständlich sind auch Lösungsmittelgemische
aus Vertretern aus den erwähnten Lösungsmittelklassen,
die in weiten Grenzen variiert werden können, möglich.
Auch Mischungen der erwähnten Lösungsmittel mit anderen
inerten Lösungsmitteln, wie z.B. aromatischen Kohlenwas-
20 serstoffen wie Toluol und Xylol, sind möglich.

Die eingesetzten Lösungsmittel müssen technisch trocken
sein, um eine Verseifung der Esterfunktionen der Verbin-
dungen der Formeln I und III zu vermeiden. Auch eventuell
25 gebildetes Reaktionswasser ist durch bekannte Maßnahmen,
wie z.B. Destillation, Destillation mit Lösungsmitteln,
die mit Wasser Aceotrope bilden, oder Trocknen mit Trok-
kenmitteln, zu entfernen.

30 Zusätzlich werden den Reaktionsgemischen Basen in an sich
bekannter Weise zugesetzt. Als basische Verbindungen
eignen sich die üblichen organischen und anorganischen
Basen, wie z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, Triethylamin,
Alkoholate, wie Na- oder K-Methylat, -Ethylat, oder
35 -Butylat, insbesondere jedoch anorganische Basen wie
Kalium- oder Natriumhydroxid, Magnesiumoxid, Zinkoxid,

1 Calciumoxid oder die entsprechenden Carbonate, insbesondere Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat. Auch Hydride wie z.B. Natriumhydrid sowie Gemische
5 verschiedener Basen können eingesetzt werden.

Die Basen werden in an sich bekannter Weise in mindestens stöchiometrischen Mengen, vorzugsweise jedoch in einem
10 Überschuß von 10 bis 100 %, eingesetzt. Größere Überschüsse sind möglich, bieten jedoch keinen Vorteil und führen zu einer erhöhten Salzbelastung.

Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 50 und 250°C, vorzugsweise zwischen 80 und 150°C, insbesondere zwischen
15 80°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels.

Arbeitet man nach der bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ausgehend von Verbindungen der Formel IV, so wird entweder zuerst eine Verbindung der Formel IV mit Hydrochinon und dann mit einem
20 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit Y = Chlor umgesetzt, oder es werden die drei Komponenten der Formel IV, Hydrochinon und der 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit Y = Chlor von Anfang an zusammen zur
25 Reaktion gebracht. Es kann gelegentlich auch Vorteile bieten, einzelne Ausgangskomponenten während der laufenden Umsetzung ein-oder mehrmals nachzusetzen. Die Base wird von Anfang an mit eingesetzt. Es kann zweckmäßig
30 sein, zuerst das Hydrochinon durch Umsetzung mit der Base in das Hydrochinonsalz zu überführen. Wesentlich ist, daß mit der Zugabe des 2-Chlorpropionsäureesters der Formel III mit Y = Chlor auch der Katalysator (Iodid und/oder 2-Iodpropionsäureester der Formel III mit Y = Iod) zugegeben wird.

35 Das erfindungsgemäße Verfahren wird zweckmäßigerweise in einer Inertgasatmosphäre, z.B. einer Stickstoffatmosphäre, ausgeführt, um unerwünschte Oxidationsprozesse zu

1 vermeiden. Zur Vermeidung von derartigen Oxidationsprozessen ist es auch möglich, den Ansätzen Reduktionsmittel, wie z.B. Natriumsulfit, zuzusetzen.

5 Die Umsetzung der Ausgangsmaterialien nach dem erfindungsgemäßen Verfahren verläuft sehr einheitlich und mit überraschend großer Geschwindigkeit.

10 Selbstverständlich können die Reaktionen auch bei anderen Drücken als dem Atmosphärendruck durchgeführt werden. Die daraus resultierenden sehr kurzen Reaktionszeiten, die je nach Ausgangsmaterial und benutzten Verfahrensbedingungen in vielen Fällen unter ca. 10 Minuten liegen, erlauben
15 eine Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sowohl in kontinuierlicher als auch diskontinuierlicher Weise.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische ist einfach und an sich bekannt. Nach Abtrennung der Salze werden Lösungsmittel und evtl. überschüssige Reaktanten abdestilliert
20 und gegebenenfalls nach Trocknung wieder eingesetzt. Der Rückstand wird, falls es zur weiteren Reinigung erforderlich sein sollte, gegebenenfalls nach Aufnahme in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel nochmals mit Wasser gewaschen oder aus einem geeigneten Lösungsmittel
25 oder Lösungsmittelgemisch kristallisiert.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und ihre Herstellung sind aus der Europäischen Patentschrift Nr. 924 bekannt.

30 Gegenüber dem bekannten liefert das erfindungsgemäße Verfahren die Verbindungen der Formel I in sehr erheblich verbesserter Ausbeute, sehr guter Reinheit und unter Verwendung preisgünstiger, gut zugänglicher Ausgangsmaterialien.
35

1 Bei der Durchführung der bevorzugten Ausführungsform,
ausgehend von Verbindungen der Formel IV kann überra-
schenderweise auch noch auf die aufwendige und kosten-
intensive Herstellung von Zwischenprodukten verzichtet
5 werden, und auch hier verläuft die Umsetzung der Aus-
gangsmaterialien sehr einheitlich und mit überraschend
großer Geschwindigkeit. In vielen Fällen, insbesondere,
wenn die drei Reaktionskomponenten Hydrochinon, Verbin-
dung der Formel IV und der 2-Chlorpropionsäureester der
10 Formel III mit Y = Chlor von Anfang an zusammen zur Reak-
tion gebracht werden, beträgt die Reaktionszeit weniger
als 1 Stunde.

Daß insbesondere diese vorteilhafte Verfahrensvariante
15 des erfindungsgemäßen Verfahrens zum Erfolg führt, ist
aus mehreren Gründen als äußerst überraschend zu bezeich-
nen. So kann Hydrochinon bereits mit jedem einzelnen der
beiden weiteren Ausgangskomponenten in verschiedener Wei-
se reagieren, so daß insgesamt eine Vielzahl größtenteils
20 unerwünschter Reaktionsmöglichkeiten besteht. Beispiels-
weise wird beobachtet und ist dem Fachmann bekannt, daß
Hydrochinon mit 2-Chlorpropionsäureestern der Formel III
mit Y = Chlor zu unerwünschten symmetrischen Ethern der
oben angegebenen Struktur führt.

25 Auch die Reaktion von Hydrochinon mit Verbindungen der
Formel IV verläuft nicht ganz einheitlich, vielmehr ent-
stehen auch hier als Nebenprodukt die entsprechenden Bis-
ether der ebenfalls oben genannten Struktur.

30 Schließlich kann beispielsweise auch die Alkylierung der
Verbindungen der allgemeinen Formel II zu zehn uner-
wünschten Nebenreaktionen führen, wie sie im einzelnen
oben angeführt sind. Vor dem Hintergrund dieser Vielzahl
35 möglicher Konkurrenzreaktionen muß es als sehr über-
raschend angesehen werden, daß die erfindungsgemäße Mehr-
komponentenreaktion in Reaktionszeiten von oft weniger

- 1 als einer Stunde zu den gewünschten Endprodukten in hoher Ausbeute und Reinheit führt.

- Die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulichen die
5 Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Beispiel 1:

- In einem 0,3-Liter-Rührautoklaven werden folgende
10 Ausgangsverbindungen 12 Stunden lang auf 90 - 95°C erhitzt, wobei ein maximaler Druck von 2,7 bar entsteht:

- 160 ml technisch trockenes Aceton
27,6 g Kaliumkarbonat
27,2 g 2-Chlorpropionsäureethylester
15 2,2 g Natriumjodid und
27,6 g 4(6'-Chlorbenzothiazolyl-2'-oxy)phenol.

- Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch von dem ausgefallenen Salzen abgesaugt und aus dem Filtrat das Aceton sowie überschüssiger Halogenpropionsäureethylester zu-
20 nächst unter Atmosphärendruck und dann im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Xylol aufgenommen und die Xylolphase nochmals mit Wasser gewaschen. Die Xylolphase enthält das gewünschte Produkt und kann in dieser Form weiterverarbeitet werden. Zur Charakterisie-
25 rung wird Xylol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Als Rückstand erhält man

- 36,2 g 4(6'-Chlorbenzothiazolyl-2'-oxy)phenoxypropionsäureethylester
vom Schmelzpunkt 53 bis 55°C, der im Dünnschichtchromatogramm keine erkennbaren Verunreinigungen enthält.
30 Ausbeute: 96 % d. Th.

Vergleichsbeispiel zu Beispiel 1:

- 35 Es wird analog Beispiel 1 verfahren, jedoch wird dem Reaktionsgemisch kein Natriumjodid zugesetzt. Ein Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß kein vollständiger

- 1 Umsatz erfolgt und daß sich zahlreiche unerwünschte
Nebenprodukte in größerer Menge gebildet haben. Man
erhält 32,6 g öligen, klebrigen Rückstand, der u.a. mit
Hydrochinon-bis-4(6'-chlorbenzothiazolyl-)ether verunrei-
5 nigt ist und nicht kristallisiert.

- Nach wiederholter Behandlung mit wäßrigem Ethanol unter
Zusatz von Aktivkohle, oder durch Säulenchromatographie
kann aus dem nicht kristallisierenden Rohprodukt das
10 chromatographisch einheitliche Zielprodukt in einer
Ausbeute von 15 g entsprechend 39,7 % d.Th. gewonnen
werden.

Beispiel 2:

- 15 Das Aceton-Destillat aus dem Beispiel 1 wird über was-
serfreiem Natriumsulfat getrocknet und analysiert. Es
besteht im wesentlichen aus Aceton, überschüssigem 2-
Chlorpropionsäureethylester und während der Reaktion ge-
20 mäß Beispiel 1 gebildetem 2-Jodpropionsäureester.
Dem getrockneten Filtrat werden wieder
27,6 g 4(6'-Chlorbenzothiazolyl-2'-oxy)phenol
27,6 g Kaliumkarbonat
13,6 g frischer 2-Chlorpropionsäureethylester und nur
25 0,7 g Natriumjodid
zugesetzt und die Mischung, wie im Beispiel 1 angegeben,
12 Stunden auf 90 - 95°C erwärmt und anschließend auf-
gearbeitet.
Die Ausbeute beträgt 36,5 g 4(6'-Chlorbenzothiazolyl-2'-
30 oxy)phenoxypropionsäureethylester vom Schmelzpunkt 53 -
55 °C.
Ausbeute: 96 %; dünnschichtchromatographisch rein.

Beispiel 3:

- 35 Die Ausgangsstoffe gemäß Beispiel 1 werden in 80 ml
trockenem Dimethylformamid (DMF) statt Aceton 10 Minuten
lang bei 142 - 144°C im offenen Gefäß gerührt. Die Aufar-

- 1 beitung gemäß Beispiel 1 ergibt
35,9 g Produkt vom Schmelzpunkt 53,5 bis 55°C,
entsprechend 95,2 % d.Th.
- 5 Wird analog Beispiel 2 verfahren, wobei das Destillat aus
dem ersten Ansatz, bestehend aus DMF, 2-Chlorpropionsäure-
reester und 2-Jodpropionsäureester wieder eingesetzt
wird, so erhält man
36,7 g Produkt vom Schmelzpunkt 53 bis 55°C,
10 entsprechend einer Ausbeute von 97,3 % d. Th.
Auch der Einsatz von nur 1 Mol-% Natriumjodid bringt
keine Nachteile.
Anstelle von DMF kann im obigen Beispiel auch die gleiche
Menge Dimethylsulfoxid eingesetzt werden. Man erhält in
15 diesem Fall eine Ausbeute von 95,8 % d.Th. an
chromatographisch reiner Substanz.

Beispiel 4:

- 20 Analog Beispiel 1 wird im Rührautoklaven gearbeitet,
wobei jedoch als Lösungsmittel Acetonitril statt Aceton
eingesetzt wird. Die Reaktionszeit beträgt 14 Stunden bei
90 - 95°C; der maximale Druck 1,2 bar. Man erhält
35,5 g Produkt, entsprechend 94,1 % d. Th. mit
25 einem Schmelzpunkt von 51 bis 53°C.

Beispiel 5:

- 30 In einem 0,3-Liter-Euzonit-Rührautoklaven werden
150 ml technisch trockenes Methylethylketon
21,0 g Kaliumkarbonat
29,0 g 2-Chlorpropionsäureethylester
2,3 g Natriumjodid und
35 26,2 g 4(6'-Chlorbenzoxazoly1-2'-oxy)phenol
10 Stunden auf 130°C Innentemperatur erhitzt. Der
maximale Druck ist 5 bar. Man kühlt ab, saugt von den
Salzen ab, wäscht mit etwas Methylethylketon nach und

- 1 destilliert das Lösungsmittel zusammen mit dem überschüs-
sigen 2-Chlorpropionsäureethylester und gebildeten 2-
Jodpropionsäureethylester zunächst bei Atmosphärendruck
und dann im Wasserstrahlvakuum ab. Der in der Hitze
5 flüssige Destillationsrückstand wird aus 60%igem
wäßrigen Ethanol kristallisiert. Man erhält
29 g 4(6'-Chlorbenzoxazolyl-2'-oxy)phenoxipropion-
säureethylester vom Schmelzpunkt 82 - 84°C,
welcher keine dünnschichtchromatographisch erkennbare
10 Verunreinigungen enthält.
Ausbeute: 80 % d.Th.

Vergleichsbeispiel zu Beispiel 5:

- 15 Verfährt man wie im Beispiel 5, läßt jedoch das Natrium-
jodid weg, so ist die Reaktion nach 10 Stunden nur etwa
zur Hälfte abgelaufen. Nach 20 Stunden ist dünnschicht-
chromatographisch immer noch Ausgangsprodukt zu sehen.
Aufarbeitung wie im Beispiel 5 ergibt eine Ausbeute von
20 nur 55 %.

Beispiel 6:

- 25 In einem 250-ml-Kolben mit Rührer, Rückflußkühler,
Thermometer und Gaseinleitung werden unter Stickstoff
150 ml technisch trockenes N-Methylpyrrolidon
21,0 g Kaliumkarbonat
29,0 g 2-Chlorpropionsäureethylester
2,3 g Natriumjodid und
30 26,2 g 4(6'-Chlorbenzoxazolyl-2'-oxy)phenol
10 Minuten auf 140°C erhitzt. Dann wird abgekühlt, von
den Salzen abgesaugt, mit N-Methylpyrrolidon nachgewa-
schen, das Lösungsmittel zusammen mit überschüssigem
2-Chlorpropionsäureethylester und gebildetem 2-Jodpro-
35 pionsäureethylester im Vakuum abdestilliert und der
flüssige heiße Destillationsrückstand aus 60%igem wäßri-
gen Ethanol kristallisiert. Man erhält
30,8 g 4(6'-Chlorbenzoxazolyl-2'-oxy)phenoxypropion-

- 1 säureethylester vom Schmelzpunkt $83 - 84^{\circ}\text{C}$,
welcher keine dünnschichtchromatographisch nachweisbare
Verunreinigungen enthält.
Ausbeute: 85 % d.Th.

5

Beispiel 7:

- Arbeitet man wie im Beispiel 6, setzt jedoch Dimethyl-
sulfoxid statt N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel und
10 nur 0,8 g Natriumjodid ein, so erhält man den 4(6'-Chlor-
benzoxazolyl-2'-oxy)phenoxypropionsäureethylester in 82 %
Ausbeute und vergleichbarer Qualität.

Beispiel 8:

- 15 1 mol 2,6-Dichlorbenzoxazol, 0,8 mol Hydrochinon, 2 mol
2-Chlorpropionsäureethylester, 3 mol Kaliumcarbonat, 0,15
mol Natriumiodid, 0,1 mol wasserfreies Natriumsulfit und
300 ml Toluol werden in 900 ml N-Methylpyrrolidon bei
Raumtemperatur zusammengegeben und unter gutem Rühren in
20 einem vorgeheizten Ölbad im Verlauf von 30 bis maximal 40
min auf eine Innentemperatur von etwa 145°C hochgeheizt.
Bei Innentemperatur 135°C werden 0,2 mol, bei Innentem-
peratur 140°C weitere 0,1 mol Hydrochinon zugesetzt. Ab
Innentemperatur 100°C tritt CO_2 -Entwicklung auf, ab etwa
25 105°C destilliert ein Toluol-Wasser-Gemisch ab. Sobald
der Ansatz nach ca. 35 min 145°C Innentemperatur erreicht
hat, wird das Ölbad durch ein Eiswasserbad ersetzt, der
Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, vom Salz abgesaugt,
mit 300 ml N-Methylpyrrolidon und dann mit 1 l Ethanol
30 gewaschen. Die N-Methylpyrrolidonfiltrate werden bei
einem Druck von 0,013 mbar bis zu einer Innentemperatur
von 110°C destilliert, der Sumpf mit dem oben angefallenen
Ethanolfiltrat versetzt und auf Zimmertemperatur ab-
gekühlt, wobei das Produkt größtenteils auskristalli-
35 siert. Zur Vervollständigung der Fällung werden 600 ml
Wasser langsam und unter gutem Rühren zugetropft, dann
auf 10°C abgekühlt, abgesaugt und mit 500 ml 65%igem

1 wäßrigen Ethanol nachgewaschen. Man erhält nach dem
Trocknen 318g 4(6'-Chlorbenzoxazoly1-2'-oxy)phenoxypropionsäureethylester vom Schmelzpunkt 82 bis 84°C, entsprechend einer Ausbeute von 87,8 % d.Th.

5

Beispiel 9:

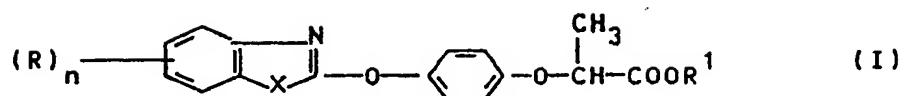
In einem Gemisch von 160 ml N-Methylpyrrolidon und 40 ml Toluol werden zunächst 0,206 mol Hydrochinon und 0,6 mol Kaliumcarbonat am Wasserabscheider bis zur Entfernung des
10 Reaktionswassers gekocht, dann werden 0,2 mol 2,6-Dichlorbenzothiazol zugegeben und weiter Wasser ausgekreist. Schließlich werden bei 140°C 1,7 g Kaliumiodid und 0,4 mol 2-Chlorpropionsäureethylester zugesetzt und nach 10 min Rühren bei 140°C auf Raumtemperatur abge-
15 kühlt. Der Salzurückstand wird abfiltriert und mit wenig N-Methylpyrrolidon nachgewaschen. Überschüssiger 2-Chlorpropionsäureethylester und Lösungsmittel werden durch Destillation bei einem Druck von ca. 15 mbar zurückgewonnen. Der Destillationsrückstand wird in Xylol aufgenommen
20 und mit 0,5%iger Natronlauge und dann Wasser gewaschen. Man erhält nach destillativer Entfernung des Xylols 71,8g 4(6'-Chlorbenzothiazol-2'-oxy)phenoxypropionsäureethylester vom Schmelzpunkt 50 bis 52°C, entsprechend einer Ausbeute von 95,2 % d.Th.

25

In Analogie zu den obigen Beispielen lassen sich auch die Verbindungen der folgenden Tabelle erhalten.

30

35

Tabelle

10

(R) _n R ¹		X	Ausbeute (%) d.Th.	Fp:
(R) _n R ¹		X	Ausbeute (%) d.Th.	Fp:
H	-CH ₃	S	96	75-76°C
5-Cl	-C ₂ H ₅	S	94	92-94°C
5-CF ₃	-C ₂ H ₅	S	89	65-67°C
6-Br	-C ₂ H ₅	S	94	53-54°C
5-Cl	-CH ₃	O	88	76-78°C
5-Cl	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₃	O	83	103-106°C
6-Cl	-isobutyl	O	78	50-52°C
6-Cl	-cyclohexyl	O	85	92-93°C
H	-C ₂ H ₅	N-CH ₃	81	85-87°C

15

20

25

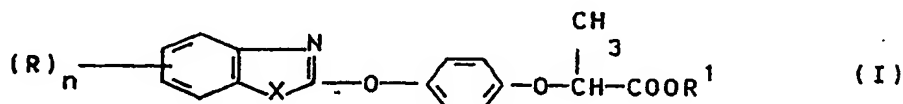
30

35

1

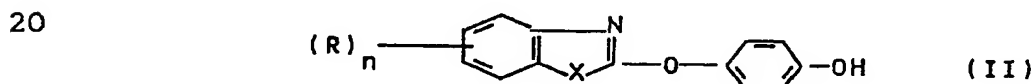
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Benzoxazolyl- und
5 Benzthiazolyloxyphenoxypropionsäurederivaten der Formel I



worin

- 10 X Sauerstoff oder Schwefel oder eine Gruppe der Formel
=N-Alkyl(C₁-C₄),
R Halogen oder CF₃,
n die Ziffern 0 bis 3 und
15 R¹ (C₁-C₁₂)Alkyl, das durch (C₁-C₆)Alkoxy; (C₁-C₆)Alkyl-
thio; (C₁-C₆)Alkoxy-(C₂-C₄)-alkoxy; oder Methoxyethoxy-
ethoxy substituiert sein kann; C₅- oder C₆Cycloalkyl;
oder (C₁-C₄)Alkoxycarbonyl-(C₁ oder C₂)-alkyl, bedeuten,
durch Reaktion von Verbindungen der Formel II



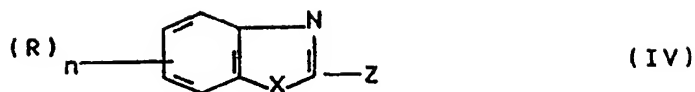
in der X, R, n und R¹ die oben angegebene Bedeutung ha-
ben, mit Verbindungen der Formel III



- 25 in der Y Chlor ist und R¹ die oben angeführte Bedeutung
hat, dadurch gekennzeichnet, daß man den Reaktionsgemis-
chen katalytische Mengen Metalljodide und/oder
30 2-Jodpropionsäureester der Formel III mit Y = J zusetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß eine Verbindung der Formel IV

35



in der R und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und Z halogen oder eine andere Austrittsgruppe bedeutet, mit Hydrochinon in Gegenwart einer Base und dann ohne Isolierung mit einem 2-Chlorpropionsäureester der Formel III



in der Y Chlor bedeutet und R¹ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart katalytischer Mengen Metalliodid und/oder 2-Iodpropionsäureester der Formel III mit Y = Iod umgesetzt oder daß eine Verbindung der Formel IV mit Hydrochinon und mit einem 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit Y = Chlor in Gegenwart einer Base und in Gegenwart katalytischer Mengen Metalliodid und/oder 2-Iodpropionsäureester der Formel III mit Y = Iod umgesetzt wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ausgangsmaterialien der Formeln II und III im Molverhältnis von mindestens 1:1 bis maximal 1:5 zur Reaktion bringt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Umsetzung das Molverhältnis Verbindung der Formel IV : Hydrochinon : 2-Chlorpropionsäureester der Formel III mit Y = Chlor = 1 : (1 bis 1,5) : (1,3 bis 5) beträgt.

5. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß, bezogen auf die Verbindung der Formel II bzw. IV, man den Reaktionsgemischen 0,1 bis 25

- 1 Mol-% Metalliodide und/oder 2-Iodpropionsäureester zu-
setzt.
- 5 6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch ge-
kennzeichnet, daß man bei Reaktionstemperaturen von 50
bis 250°C arbeitet.
- 10 7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch ge-
kennzeichnet, daß man die Reaktion in aprotischen polaren
Lösungsmitteln oder in Lösungsmittelgemischen, die apro-
tisch polare Lösungsmittel enthalten, ausführt.
- 15 8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch
gekennzeichnet, daß man technisch wasserfreie Lösungs-
mittel einsetzt und während der Reaktion gegebenenfalls
entstehendes Reaktionswasser aus dem Ansatz entfernt.
- 20 9. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch ge-
kennzeichnet, daß man den Reaktionsgemischen Basen in
mindestens stöchiometrischen Mengen zusetzt.
- 25 10. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch
gekennzeichnet, daß man das Lösungsmittel und
überschüssigen 2-Chlorpropionsäureester der Formel III
sowie gebildeten 2-Jodpropionsäureester nach der
Umsetzung abdestilliert und das Destillat bei dem folgen-
den Ansatz wieder einsetzt.

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0157225
Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 85102693.0
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	<u>CH - A5 - 635 326</u> (HOECHST AG) * Anspruch 1; Seite 4, Umsetzung IV mit V * --	1	C 07 D 277/68 C 07 D 263/58 C 07 D 235/26 //A 01 N 43/78
A	<u>EP - A1 - 0 062 905</u> (HOECHST AG) * Ansprüche 1,2 * --	1	A 01 N 43/76 A 01 N 43/52
D,A	<u>DE - A1 - 2 640 730</u> (HOECHST AG) * Ansprüche 1,2a * --	1	
P,A	<u>DE - A1 - 3 236 730</u> (HOECHST AG) * Anspruch 1 * --	1	
A	<u>DE - A1 - 3 027 483</u> (HOECHST AG) * Anspruch 1 * ----	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) C 07 D 277/00 C 07 D 263/00 C 07 D 235/00
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 18-06-1985	Prüfer BRUS
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			